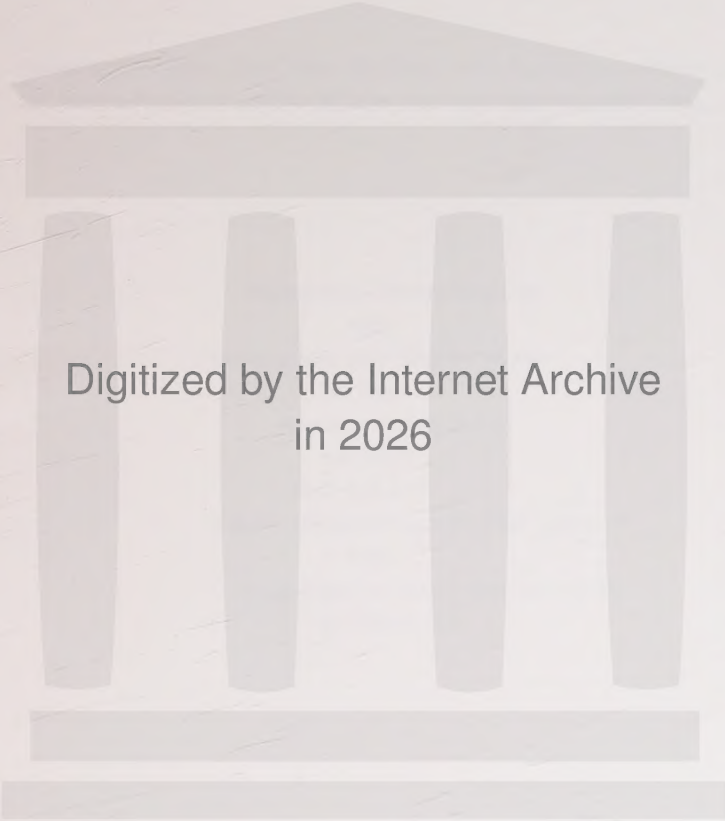


**Untersuchungen über den Einfluß von Risikofaktoren
der obliterierenden Angiopathie
auf die Blutviskosität**

Renate Schmuderer

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0109

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. N. Zöllner

Angiologische Abteilung: Professor Dr. med. H. Hess

Untersuchungen über den Einfluß von Risikofaktoren der
obliterierenden Angiopathie auf die Blutviskosität.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
gesamten Medizin
verfaßt
und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

Vorgelegt von
Renate Schmuderer
aus
Regensburg

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.H.Hess
Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.N.Zöllner
Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.1974



Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
	1. Definition der Viskosität	1
	2. Gültigkeit der Gesetze der inneren Reibung für das Blut	1
	3. Physiologie der Durchblutung	2
	4. Pathologische Veränderungen in Zusammenhang mit der Blutviskosität	3
II	Bisherige Erkenntnisse über die Bedeutung der Blutviskosität	4
III	Eigene Untersuchungen	7
	1. Methodik	7
	a) Viskositätsbestimmung mit dem Wells-Brookfield-Mikroviskosimeter	7
	b) Plättchenagglutinationstest (PAT) nach Breddin	8
	c) Fibrinogen nach Clauss	9
	d) Hämatokrit nach Strumia	9
	e) sonstige Meßwerte	9
	2. Versuchsergebnisse	10
	a) Vergleich der Blutviskosität von Patienten mit obliterierender Angiopathie mit der Gesunder	10
	b) Einfluß verschiedener Risikofaktoren der obliterierenden Angiopathie auf die Blutviskosität	10
	1. Hämatokrit	10
	2. Alter	10
	3. Diabetes mellitus	11
	4. Fibrinogen	11
	5. Hyperlipidämie	11
	6. Hyperurikämie	11
	7. Hypertonie	11
	8. Geschlecht	12
	9. Rauchen	12
	10. PAT	12
IV	Diskussion	13
V	Zusammenfassung	17
VI	Literaturangaben	18
VII	Abbildungen	23

I Einleitung

1. Definition der Viskosität

Viskosität bedeutet innere Reibung von Flüssigkeiten und ist eine temperaturabhängige Materialkonstante. Ihre Beziehung zu den verschiedenen Parametern des Stromvolumens in kapillaren Röhren wird im Hagen-Poiseuilleschen Gesetz beschrieben:

$$V / t = \frac{\pi \Delta p r^4}{8 \eta l}$$

wobei V/t das Stromvolumen in der Zeit t , Δp das Druckgefälle, r der Radius, l die Länge des Rohres und η die Viskosität der Flüssigkeit bedeutet.

2. Gültigkeit der Gesetze der inneren Reibung für die Blutviskosität.

Das Hagen-Poiseuillesche Gesetz wurde für homogene Flüssigkeiten in starren Röhren aufgestellt. Über seine Anwendbarkeit auf den Blutfluß im Gefäßsystem wurde lange diskutiert. 1910 begannen Hess und seine Mitarbeiter (28,29) systematische Untersuchungen des laminaren Blutstroms durch Glaskapillaren. Sie fanden, daß der Viskositätskoeffizient η des Blutes keine temperaturabhängige physikalische Konstante war, sondern sich bei niedrigen Drucken veränderte. 1931 stellten Fahraeus und Lindquist (20) fest, daß das Gesetz von Poiseuille auf Blut nicht anwendbar ist. Diese Erkenntnis wurde von Müller (37), Scott-Blair (51) und Bayliss (1) gestützt. Es wurde gezeigt, daß bei einer Suspension wie Blut keine lineare Beziehung mehr zwischen Druck und Stromfluß besteht, und daß das Stromvolumen nicht mehr von der 4. Potenz des Radius abhängig oder umgekehrt proportional der Länge des Rohres ist. Da man keine bessere Formulierung finden konnte, um den charakteristischen Stromfluß des Blutes auszudrücken, schlug Müller (36) eine Behelfslösung vor: er wandelte das Hagen-Poiseuillesche Gesetz um, indem er den Viskositätskoeffizienten η durch den Koeffizienten η' ersetzte. η' wird außer von der Temperatur noch von der mittleren Strömungsgeschwindigkeit $\bar{v}$, dem Innenradius R des Rohres und dem Hämatokrit H bestimmt: $\eta' = f(T, \bar{v}, R, H)$. Dintenfuss, Begg und Hess (14,2,26) erweiterten die Bedingungen und zeigten, daß die Viskosität des Blutes durch eine Reihe von gleichzeitig ablaufenden Prozessen bestimmt wird:

1. Veränderungen der lokalen Hämatokritwerte
2. Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes
3. Eine reversible Aggregation der roten Blutkörperchen
4. Eine Sol-Gel-Transformation im Inneren der roten Blutkörperchen
5. Veränderungen der Viskosität des Blutplasmas
6. Reversible Variation der Klebrigkeit der Thrombozyten bzw. der von ihnen entfalteten Aktivitäten

3. Physiologie der Durchblutung.

Die Durchblutung wird neben der Pumpfunktion des Herzens und dem Druckgradienten im wesentlichen durch folgende Größen bestimmt: 1. Eigenschaften des Blutes, wie pH bzw. CO_2 -Druck und Viskosität. 2. Gewebsfaktoren, wobei durch eine Abnahme des O_2 -Drucks bzw. eine Zunahme des pCO_2 und anderer Metabolite vom Gewebe aus eine Erweiterung der Kapillaren und vorgeschalteten Gefäße und damit eine Mehrdurchblutung ausgelöst werden kann. 3. Gefäßfaktoren, wie deren Dehnbarkeit, Autonomie und nervöse Vasomotorik.

Die Besonderheit der Durchblutung ist im Gegensatz zur Strömung homogener Flüssigkeiten in starren Röhren bedingt durch die elastische Gefäßbeschaffenheit und die Zusammensetzung des Blutes.

Aus den Versuchen von Fahraeus (21) kann man den Schluß ziehen, daß in kleinen Arterien und Venen mit einem Durchmesser unter 0,3 mm die roten Blutkörperchen dem Plasma vorausziehen. Sie halten sich also kürzere Zeit als das Plasma in diesen Gefäßen auf, woraus natürlicherweise folgt, daß deren Blutkörperchengehalt vermindert wird. Andererseits ist ein großer Teil der Kapillaren in funktionell hochstehenden Organen wie dem Gehirn und der quergestreiften Skelettmuskulatur so eng, daß diese die roten Blutkörperchen gleichsam nur "im Gänsemarsch" durchlassen, getrennt durch kleine Portionen von Blutwasser. Folglich hört hier die Geschwindigkeitsdifferenz zwischen Blutkörperchen und Plasma auf und die Blutkörperchenkonzentration nimmt in diesen Teilen des Gefäßsystems wieder zu.

Nach Hess (26) ergibt sich folgendes Bild für die laminare Blutströmung:

Die Erythrozyten und Leukozyten als die größten Partikel bewegen sich mit hoher Geschwindigkeit im Zentralstrom einer Arterie, Arteriole oder Vene. Die Thrombozyten als wesentlich kleinere Teilchen fließen an der Peripherie des Axialstroms mit schon etwas geringerer Geschwindigkeit. Der sich daran anschließende Plasmasaum bewegt sich im Randstrom mit wesentlich langsamerer und mit zunehmender Annäherung an die Gefäßwand abnehmender Geschwindigkeit, bis er am Endothel schließlich ganz zum Stehen kommt. Dabei ist das Geschwindigkeitsprofil im Längsschnitt des Gefäßes nicht wie in Newtonschen Flüssigkeiten parabolisch sondern flach. Durch Veränderung der Viskosität des Plasma- und Thrombozytensaumes ist das Strömungsprofil und das für das Stromzeitvolumen effektive Lumen eines Gefäßes veränderbar, ohne daß sich der Radius des Endothelschlauches ändern muß.

Die Zeit der Rückbildung eingetretener Viskositätsänderungen kann nach den Untersuchungen von Dintenfass (10) von Mikrosekunden bis Stunden dauern.

An den physiologisch ständig ablaufenden Viskositätsänderungen können alle Bestandteile des Blutes teilhaben. Zur Regulierung der Durchblutung über Veränderungen der Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten stehen eine Reihe von Stoffen zur Verfügung, wie Katecholamine, Kinine, Serotonin, Histamin, das Adenylsäuresystem, Prostaglandine, Fibrinogen, Heparin, Blutfette, Enzyme (Plasmin, Thrombin, Aggregin). In den ständig intravasal ablaufenden Metamorphosen der Thrombozyten und den latenten Gerinnungs- und Lysevorgängen (Lasch und Röka, 31) wird ein wichtiger Mechanismus zur Feinregulation der Durchblutung über lokale

und rasch reversible Veränderungen der Fließfähigkeit des Blutes gesehen.

4. Pathologische Veränderungen in Zusammenhang mit der Blutviskosität.

Die Wichtigkeit der Viskosität für eine normale Durchblutung wird deutlich beim Hyperviskositätssyndrom, das beim Myelom oder beim Morbus Waldenström auftreten kann. Extreme Viskositätssteigerung führt hier zu schweren ischämischen Zustandsbildern, die zum Tode führen können. In diesem Zusammenhang wird auch verständlich, daß bei stark gestörten Durchblutungsverhältnissen, wie sie bei der obliterierenden Angiopathie auftreten, bereits geringe Viskositätsänderungen zur Entgleisung führen können. Eine Erhöhung der Blut- oder Plasmaviskosität ist bei Patienten mit obliterierender Angiopathie der Extremitäten-, Koronar- und Zerebralarterien mehrfach beschrieben worden (57, 10, 14, 12, 52, 32, 48). Auch bei einer Reihe anderer Krankheitsbilder wurde eine erhöhte Blutviskosität beobachtet, nämlich bei Polyzythämie (62, 24, 46, 42), Hyperlipidämie (33), Hyperfibrinogenämie (43), Hypertonie (58), Myocardinfarkt (7, 30, 32), Morbus Raynaud (41, 38), Diabetes mellitus (53), verschiedenen Arten von Schock (64, 66), bei Venenthrombosen (12) und bei einigen Fällen von akuter Leukämie (11).

Ferner wurde eine Zunahme der Blutviskosität auch bei Patienten mit Karzinom nicht ausgeschlossen (14), allerdings gibt es darüber noch keine konkreten Untersuchungsergebnisse.

II Bisherige Erkenntnisse über die Bedeutung der Blutviskosität.

Über die Beziehung der Blutviskosität zum Hämatokrit, zur Plasmafibrinogen- und Cholesterin- bzw. Triglyzeridkonzentration des Serums, zu Diabetes mellitus, inhalierendem Rauchen und dem Geschlechtsunterschied gibt es eine ganze Reihe von Beobachtungen.

1. Hämatokrit

Nach Untersuchungen von Bollinger (4) besteht in einem Hämatokritbereich zwischen 40 und 60 % eine angenähert lineare Beziehung zwischen Hämatokrit und Blutviskosität. Er fand, daß bei einem Hämatokrit über 55 - 60 % die Viskosität mit zunehmendem Gehalt an Erythrozyten fast exponentiell ansteigt, während in den niedrigen Bereichen entsprechende Zunahmen des Hämatokrit nur zu einer relativ geringfügigen Steigerung der Blutviskosität führen. Vollblut bei 20 % Hämatokrit und 37°C zeigt ein angenähert "Newton'sches Verhalten", d.h. seine Viskosität ist unabhängig von Scherkraft und Schergeschwindigkeit. Je höher jedoch der Erythrozytenanteil wird, desto mehr steigt die Blutviskosität bei der selben Temperatur an und das Blut zeigt pseudoplastisches Verhalten, dadurch charakterisiert, daß die Viskosität von der Schergeschwindigkeit abhängt und für einen gegebenen Hämatokrit mit abnehmenden Schergeschwindigkeiten zunimmt (49,62). Nach Wells und Chien und Mitarbeitern (65,9) wird dieses rheologisch wichtige Phänomen durch Zell-Protein-Interaktionen verursacht.

2. Fibrinogen

Die Fibrinogenkonzentration wird als Hauptfaktor für die Auslösung der Aggregation der roten Blutzellen angesehen. Putnam (43) fand eine Erhöhung der Blutviskosität in vitro bei Zugabe von Fibrinogen. Merrill und Mitarbeiter (34) erhielten eine Korrelation zwischen Viskosität und Fibrinogengehalt in einer Reihe von Blutproben von Normalpersonen, betonten aber nachdrücklich, daß die Beziehung nur in einem relativ engen Bereich, nämlich bei einer Fibrinogenkonzentration von 210 - 460 mg/100 ml gültig sei. Begg und Hearn (2) bestimmten die Blutviskosität von Patienten mit einer Plasmafibrinogenkonzentration von 276 - 1070 mg/100 ml und konnten keine auffällige Korrelation zwischen den beiden Parametern finden. Weaver, Evans und Walder (50) folgerten aus ihren Untersuchungen, daß die Änderungen der Viskosität, die sich bei Änderungen des Fibrinogengehalts fanden, bei niedrigen Schergeschwindigkeiten nicht zu gewichtigen Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes führen würden. Eisenberg (17,18) berichtete über eine erhöhte Blutviskosität in Verbindung mit einer Zunahme der Fibrinogen- und Erythrozytenkonzentration bei Patienten mit Koronar- und Zerebralarterienverschlüssen. Verschiedene Studien von Wells (64,66) zeigten auch, daß bei

bestimmten Arten von Schock erhöhte Fibrinogen-oder Globulinspiegel auftraten,welche die Blutviskosität bei niederen Schergeschwindigkeiten sehr beeinflussten.

3. Diabetes mellitus

Viskositätsbestimmungen bei Diabetikern ergaben keine einheitlichen Ergebnisse.Übereinstimmend fiel auf,daß bei Patienten mit Diabetes mellitus erhöhte Fibrinogenspiegel zu finden waren(5,16,35).Skovborg (53) fand bei seinen Untersuchungen,daß die Blutviskosität in der diabetischen Gruppe (40 Patienten, mittlere Diabetesdauer 20,9 Jahre) durchschnittlich 20 % höher lag als in der Kontrollgruppe und in guter Korrelation zur α_2 - und β -Globulinkonzentration stand.Im Gegensatz dazu stehen die Erfahrungen Bollingers(5),der bei 53 Diabetikern (mittlere Diabetesdauer 10,3 Jahre) keine erhöhte Blutviskosität feststellte,und nur in einem Einzelfall mit Hyperlipidämie nach Insulinbehandlung eine Normalisierung der zunächst leicht erhöhten Blutviskosität beobachtete.Ditzel (16) vermutete,daß die Zunahme der Blutviskosität bei Diabetikern ein Teilfaktor für die Entstehung der Mikroangiopathie sei.Er bestimmte die Gesamtblut-und Plasmapviskosität von Patienten mit verschiedenen langer Krankheitsdauer,bei denen noch keine Anzeichen von diabetischer Mikroangiopathie beobachtet werden konnten und fand dabei eine höhere,aber statistisch nicht bedeutsame Blutviskosität bei den Personen mit längerer Krankheitsdauer. Bei den Studien von Zingg (67) zeigte sich die Blutviskosität bei diabetischen Kindern verglichen mit normalen erwachsenen Kontrollpersonen unabhängig vom Hämatokrit leicht erhöht, wenn der Blutzucker erhöht war.

4. Serumlipidspiegel

Zahlreiche Untersuchungen liegen vor über den Einfluß einer Hyperlipidämie auf die Blutviskosität.Swank (55,56) beobachtete eine höhere Blutviskosität bei Hunden nach einer Infusion von verschiedenen Fettemulsionen,jedoch nicht nach fettreichen Mahlzeiten.Obwohl er ohne Schwierigkeiten bei Hunden und Kaninchen eine Aggregation der roten Blutzellen nach einer fettreichen Mahlzeit nachweisen konnte,fand er keine signifikanten Änderungen der Blutviskosität.Watson (59) berichtete über Versuche mit einem Heuschrecke Kapillarriscometer,bei denen er feststellte,daß die Zufuhr von 50 g Milchfett ohne Einfluß auf die Viskosität von Blut,Plasma oder Serum blieb.Auch Begg und Hearn (3) und Charm (8),die ihre Messungen bereits bei bekannten Schergeschwindigkeiten durchführten,konnten ebenfalls keine bedeutsamen Veränderungen der Blutviskosität beim Menschen nach einer fettreichen Mahlzeit feststellen.Rosenblatt, Stokes und Basset (48) untersuchten die Blutviskosität,den Hämatokrit und den Serumlipidspiegel bei Normalpersonen und Patienten mit Herzgefäßkrankheiten.Sie fanden dabei trotz eines wesentlich höheren Serumcholesterinspiegels in der Patientengruppe keine signifikanten Unterschiede in der Blutviskosität gegenüber den Kontrollpersonen.Gelin,Kerstell und Svanborg (23) beobachteten bei ihren Untersuchungen über die Wirkung von

Diätfett auf die Viskosität des Blutes und des Plasmas, daß 4 Patienten mit Hypercholesterinämie im Vergleich zu Normalpersonen eine leicht erhöhte Viskosität sowohl von Blut wie von Plasma zeigten. Eine fettreiche Mahlzeit bewirkte eine Verminderung der Plasmaviskosität, aber erhöhte die Blutviskosität, insbesondere bei niedrigen Schergeschwindigkeiten.

5. Geschlecht

Rosenblatt (48) zeigte eine Geschlechtsabhängigkeit der Blutviskosität. Beim weiblichen Kollektiv war die Viskosität mit 3,95 centipoise deutlich niedriger als bei den männlichen Probanden mit 4,59 centipoise. Dintenfass (13) wies bei gesunden jungen Frauen nach, daß die Viskosität während der menstruellen Zyklen regelmäßigen Schwankungen unterlag. Ditzel (16) und Schneider (50) beobachteten ebenfalls eine höhere Blutviskosität bei Männern, Ditzel sowohl bei seinem diabetischen Krankengut als auch bei den Kontrollpersonen.

6. Rauchen

Schneider (50) fand, daß es bereits nach Rauchen einer Zigarette immer zu einem Anstieg der Blutviskosität kommt, der bei Frauen geringer als bei Männern ist. Besonders deutlich war diese Viskositätsänderung bei Männern mit manifester obliterierender Angiopathie.

III Eigene Untersuchungen

1. Methodik

a) Viskositätsbestimmung mit dem Wells-Brookfield-Mikroviskosimeter.

Die Viskosität des Blutes ist unter anderem auch von der Geschwindigkeit, mit der das Blut "geschert" wird, abhängig. Die besondere Bedeutung, welche der Zunahme der Viskosität bei geringen Schergeschwindigkeiten in der Rheologie zukommt, wurde erst erkannt, als neue Viskosimetertypen mit variierbarer Schergeschwindigkeit eingeführt wurden. Es handelt sich dabei vorwiegend um Apparate, die mit einem Platte-Konus-System arbeiten, z.B. das Wells-Brookfield-Mikroviskosimeter (61), mit dem die nachfolgenden Versuche durchgeführt wurden.

Viskosität wird definiert als der Quotient aus Scherkraft und Schergeschwindigkeit, wobei die Scherkraft der Quotient aus der Kraft, die an einer Flüssigkeitsebene angreift und der Fläche der Flüssigkeitsebene ist. Als Schergeschwindigkeit betrachtet man den Quotienten des Geschwindigkeitsunterschiedes, der zwischen zwei parallel fließenden Flüssigkeiten besteht und dem Abstand zwischen beiden Flüssigkeitsebenen. Die mathematischen Beziehungen stellen sich für das Wells-Brookfield-Mikroviskosimeter folgendermaßen dar:

$$\text{Scherkraft (dyn/cm)} = \frac{T}{\frac{2}{3} \pi r^3}$$

$$\text{Schergeschwindigkeit (sec)} = \frac{\omega}{\sin \theta}$$

$$\text{Viskosität (centipoise)} = \frac{\text{Scherkraft} \times 100}{\text{Schergeschwindigkeit}}$$

wobei

T = Drehmoment (dyn-cm)

r = Konusradius (cm)

ω = Konusgeschwindigkeit (rad/sec)

θ = Konuswinkel (Grad)

Mit dem Konus-Platte Viskosimeter können kleine Mengen von Probenflüssigkeiten bei 6 verschiedenen Schergeschwindigkeiten und einer konstanten Temperatur untersucht werden. Es wird dazu eine kleine Menge der Flüssigkeit in den Messbecher, der der Platte entspricht, gegeben. Während der Rotation des Konus gibt eine kalibrierte Feder die Bremswirkung, welche die Flüssigkeit im Messbecher auf den Konus ausübt, auf einer Skala wieder. Mit Hilfe eines Faktors kann die abgelesene Zahl direkt in Centipoise umgerechnet werden.

Zur Messung der Blutviskosität wurden 1,5 - 2 ml Blut unmittelbar nach der Entnahme aus einer Cubitalvene in den Messbecher

des Viskosimeters gespritzt und der Apparat mit einer Umdrehungszahl von 60/min, das entspricht einer Schergeschwindigkeit von 230/sec, in Gang gesetzt. Nach 1 Minute Rotation wurde das Gerät angehalten und die Viskosität des Blutes auf der Skala abgelesen.

b) Plättchenagglutinationstest nach Breddin (6).

In einer Plastikspritze wurden 2 ml Na-Citrat 3,8 % vorgelegt und mit einer Einmalkanüle Nr. 1 auf 20 ml mit Blut aufgezogen. Durch Spontansedimentation (ca 3/4 Stunden) oder durch 5 minütiges Zentrifugieren bei 1000 Umdrehungen pro Minute wurde plättchenreiches Plasma gewonnen. Die Aufbewahrung von Blut und plättchenreichem Plasma darf nur in Polystyrol-Plastik-Einmalbehältern erfolgen. 15 ml des plättchenreichen Plasmas wurden in ein silikonisiertes 20 ml Messkölbchen gegeben und 10 Minuten bei 20 Umdrehungen pro Minute im Wasserbad von 37°C rotiert. Der Inhalt des Kölbchens wurde dann in ein Plastikröhrchen, in dem 4 ml NaCl-Citrat vorgelegt waren, gekippt. Um ein Vergleichspräparat zu erhalten, wurden von dem restlichen nicht rotierten plättchenreichen Plasma 0,5 - 0,6 ml ebenfalls in ein Plastikröhrchen mit 4 ml NaCl-Citrat einpipettiert. Je ein silikonisierter Objektträger wurde dann 30 Minuten lang mit nicht rotiertem bzw. rotiertem Präparat überschichtet, anschließend mehrmals kräftig in NaCl-Citrat gespült, dann 5 Minuten in 40 % Formalin fixiert und schließlich vorsichtig in Aqua dest. abgespült.

Zur Oxydation und Färbung wurden die Präparate spätestens 2 Tage danach erst 5 Minuten in 1/10 n KMnO_4 -Lösung (zur besseren Farbaufnahme) und dann 1 Stunde in Giemsa-Lösung (20 ml Giemsa-Stammlösung und 80 ml Aqua dest.) gelegt und anschließend unter fließendem Leitungswasser abgespült. Nach dem Trocknen konnten die Präparate dann unter dem Lichtmikroskop ausgewertet werden. Nach dem Grad der Aggregation und der Metamorphose der Thrombozyten wurden 5 Stufen unterschieden.

Beurteilung der Präparate:

- Stufe I : Vor und nach der Rotation zeigt sich das gleiche Bild mit überwiegend einzeln liegenden Thrombozyten, kaum Aggregate.
- Stufe II : Nach der Rotation findet sich neben ebenfalls überwiegend einzeln liegenden Plättchen gegenüber den unrotierten Präparaten eine geringgradige Zunahme der reversiblen Aggregate. Agglutinate sind selten.
- Stufe III : Die Zahl der einzeln liegenden Thrombozyten ist vermindert. Es treten nach der Rotation zahlreiche Aggregate neben Agglutinaten auf, wobei die reversiblen Aggregate überwiegen.
- Stufe IV : Starke Verminderung der einzeln liegenden Blutplättchen nach Rotation und viele irreversible Aggregate neben einigen reversiblen.
- Stufe V : Alle oder fast alle Plättchen sind agglutiniert.

Die Stufen I und II werden als normal betrachtet, die Stufen III - V sind Ausdruck einer gesteigerten Aggregationstendenz.

Fehlerquellen:

1. Unkorrekte Blutentnahme d.h. ungenügende Durchmischung des Blutes oder zu langsame Blutentnahme.
2. Stehenlassen des Blutes für mehr als 6 Stunden vor Durchführung des Tests.

c) Fibrinogenbestimmung nach Clauss

Es wurde eine Plasmaverdünnung aus 0,2 ml Plasma und 1,8 ml Puffer und eine Thrombinlösung, bestehend aus 1 Ampulle Thrombin und 1 ml Aqua bidest., hergestellt. 0,2 ml Plasmaverdünnung wurden 1 Minute im Wasserbad bei 37°C vorgewärmt, dann 0,2 ml Thrombinlösung dazugegeben und die Stoppuhr in Gang gesetzt. Gleichzeitig wurde mit einem Haken in dem Gemisch gerührt, bis Gerinnung eintrat und dann gestoppt. Mit Hilfe einer Eichkurve konnte aus der gestoppten Zeit der Fibrinogenwert bestimmt werden.

Normalwerte: 200 - 400 mg %

d) Hämatokritbestimmung nach Strumia

2 heparinisierte Kapillarröhren wurden mit Blut zu etwa 3/4 gefüllt und vorsichtig hin und her bewegt, um eine gute Heparinisierung des Blutes zu erreichen. Die blutfreien Enden wurden mit Hilfe eines Bunsenbrenners zugeschmolzen und 5 bis 10 Minuten bei 8000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die Bestimmung des prozentualen Volumenanteils der geformten Blutelemente konnte dann mittels Millimetermaßstabes erfolgen.

Normalwerte:

Männer 47.0 ± 7,0 Vol %
Frauen 42,0 ± 5,0 Vol %

e) Sonstige Meßwerte

Bei jedem Patienten wurden ferner der Blutdruck gemessen und die Harnsäure-, Cholesterin- und Triglyzeridkonzentration im Serum ermittelt.

2. Versuchsergebnisse

Es wurde die Blutviskosität von 292 Personen, von denen 166 eine obliterierende Angiopathie hatten, untersucht. Bei der Auswertung der Meßergebnisse wurden Patienten mit obliterierender Angiopathie Gesunden gegenübergestellt, und in einer zweiten Versuchsreihe der Einfluß verschiedener Risikofaktoren der Arteriosklerose auf die Blutviskosität geprüft. Die Vergleichskollektive bestanden aus 2 Gruppen, nämlich den Patienten mit dem jeweiligen Risikofaktor und ebensovielen Kontrollpersonen gleichen Alters und Geschlechts. Bis auf den Risikofaktor waren folgende Parameter gleich: Hämatokrit, Fibrinogen, Harnsäure, Cholesterin- und Triglyzeride, Blutzucker, Thrombozytenzahl, Blutdruck, Raucher bzw. Nichtraucher, Plättchenagglutinationstest und obliterierende Angiopathie.

- a) Vergleich der Blutviskosität von Patienten mit obliterierender Angiopathie mit der Gesunder.

Um herauszufinden, ob sich die Viskosität von Patienten mit obliterierender Angiopathie von der gesunder Personen unterscheidet, wurden je 83 Probanden ausgewählt und deren Blutviskosität in einem Diagramm aufgezeichnet. Abb. 1 zeigt bei Patienten mit obliterierender Angiopathie eine Verschiebung der Maxima nach rechts d.h. deutlich höhere Viskositätswerte bei dieser Patientengruppe im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Es ergibt sich für die Blutviskosität der Vergleichspersonen der arithmetische Mittelwert von 31,2 Skalenteilen = 4,51 centipoise und für die Viskosität der Patienten mit obliterierender Angiopathie von 35,3 Skalenteilen = 5,12 centipoise.

- b) Einfluß verschiedener Risikofaktoren der obliterierenden Angiopathie auf die Blutviskosität.

1. Hämatokrit

In Abb. 2 wird bei 62 Personen die Beziehung von Hämatokritwerten zwischen 41 und 64 Vol % zur Blutviskosität dargestellt. Eine angenähert lineare Beziehung zwischen den beiden Parametern läßt sich erkennen.

2. Alter

In Abb. 3 ist die Viskosität in Abhängigkeit vom Alter der Patienten aufgetragen. Es läßt sich keine eindeutige Korrelation zwischen Alter und Blutviskosität ablesen.

3. Diabetes mellitus

In unserer Untersuchung wurde die Blutviskosität von 26 Patienten mit manifestem Diabetes mellitus verschieden langer Krankheitsdauer betrachtet. Aus den Verteilungskurven in Abb. 4 ist eine höhere Viskosität bei den Diabetikern ersichtlich.

Die Fibrinogenkonzentration des Plasmas lag bei 19 der Patienten mit Diabetes mellitus zwischen 350 und 410 mg %, also an der oberen Grenze des Normbereichs.

4. Fibrinogen

Zeichnet man die Viskosität in Abhängigkeit vom Fibrinogengehalt in einem Koordinatensystem auf, so lassen sich bis zu einer Fibrinogenkonzentration von etwa 380 mg % weit gestreute Viskositätswerte erkennen. Bei höheren Konzentrationen ergibt sich jedoch ein deutlicher Einfluß auf die Blutviskosität. Auf Grund dieses Ergebnisses wurde die Viskosität von 12 Patienten mit einem Plasmafibrinogengehalt von über 400 mg % mit entsprechenden Kontrollpersonen niedrigerer Fibrinogenkonzentration verglichen. Abb. 5 verdeutlicht den Einfluß eines höheren Fibrinogenspiegels auf die Blutviskosität.

5. Hyperlipidämie

Bei der Betrachtung von 26 Patienten mit Hyperlipidämie d.h. Serumcholesterin- bzw. Triglyzeridwerten von über 300 mg % fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe, daß die niedrigsten Viskositätswerte an gleicher Stelle lagen, aber die höchsten Werte und die Maxima bei den Hyperlipidämikern erheblich nach rechts verschoben waren. Abb. 6

6. Hyperurikämie

Trägt man die Viskosität in Abhängigkeit von der Harnsäurekonzentration in einer graphischen Darstellung auf, so zeigt sich ab einem Wert von etwa 6,0 mg % Harnsäure ein deutlicher Anstieg der Blutviskosität. Abb. 7

Bei den Patienten mit Hyperurikämie war häufig ein hoher Hämatokrit zu finden.

7. Hypertonie

Wir verglichen die Blutviskosität von 51 Patienten mit Hypertonie d.h. einem systolischen Druck von über 160 mm Hg oder einem diastolischen Druck von mehr als 100 mm Hg mit der eines gesunden Kollektivs. Die Verteilungskurven in Abb. 8 zeigen, daß die Viskosität bei den Hypertonikern im Durchschnitt wesentlich höher als bei den Kontrollpersonen mit normalem Blutdruck liegt.

8. Geschlecht

In Abb.9 wird die Verteilung der Viskositätsmeßwerte von je 42 gesunden Männern und Frauen dargestellt. Beim männlichen Geschlecht ergibt sich eine deutlich höhere Blutviskosität. Das Maximum liegt hier bei etwa 4,7 centipoise gegenüber 3,7 centipoise bei den Frauen.

9. Rauchen

Für unsere Verteilungskurven wurden nur gesunde Raucher und Nichtraucher berücksichtigt. Alle Probanden waren am Untersuchungstag nüchtern und hatten mindestens 10 Stunden nicht geraucht. Abb.10 verdeutlicht den Einfluß des chronischen Rauchens auf die Blutviskosität.

10. PAT (Plättchenagglutinationstest)

Da die Blutviskosität auch abhängig ist von der Aggregation der roten Blutzellen, war es interessant zu sehen, ob sie auch durch die Aggregation oder Agglutination der Blutplättchen beeinflusst würde. Zu diesem Zweck wurde die Viskosität von 42 Personen mit normalem PAT d.h. PAT Stufe I oder II mit der von Patienten mit PAT Stufe IV oder V verglichen. Aus Abb.11 kann man ablesen, daß zwar die niedrigsten und die höchsten Viskositätswerte der Gruppe mit pathologischem PAT höher liegen als die des Kontrollkollektivs, daß aber aus der Lage der Maxima auf keine besondere Beeinflussung der Blutviskosität durch eine gesteigerte Thrombozytenaggregation geschlossen werden kann.

Bei der Beobachtung des PAT fiel jedoch die starke Zunahme der pathologischen Stufen IV und V mit zunehmendem Alter der Patienten auf. Ebenso zeigte sich deutlich, daß bei Fibrinogenkonzentrationen über 400 mg %, bei Patienten mit obliterierender Angiopathie und bei Rauchern die Aggregations- und Agglutinationsbereitschaft der Blutplättchen stark erhöht war. Aus Tab.1 ist ferner ersichtlich, daß bei Patienten mit obliterierender Angiopathie, die Colfarit verabreicht bekamen, eine auffällige Verminderung der pathologischen PAT-Stufen erreicht worden war.

IV Diskussion

Der Zweck dieser Arbeit liegt im Aufzeigen möglicher pathologischer Viskositätsverhältnisse bei Patienten mit obliterierender Angiopathie und/oder Risikofaktoren dieser Krankheit.

Über den Zusammenhang zwischen Viskositätssteigerung und Entstehung der Arteriosklerose, der von manchen Autoren angenommen wird (12,32,48,52,57), gibt es bisher keine sicheren Aussagen. Viskositätsveränderungen können besonders schwerwiegende Folgen haben bei grenzwertigen Durchblutungsverhältnissen, wobei die Viskosität vor allem, wie bekannt ist, im Bereich der Mikrozirkulation von Bedeutung ist.

Zahlreiche Untersuchungen liegen vor über Viskositätsmessungen beim Menschen mit dem 1961 eingeführten Wells-Brookfield-Mikroviskosimeter. Es werden dabei im wesentlichen Viskositätsveränderungen in Abhängigkeit vom Hämatokrit, von der Fibrinogenkonzentration, von Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Geschlecht und Rauchen betrachtet.

In dieser Arbeit sollte die Bedeutung dieser Faktoren auf die Blutviskosität nochmals geprüft und der mögliche Einfluß der Harnsäure, des Blutdrucks und des PAT beobachtet werden.

Bei den bisherigen Untersuchungen zeigte sich, daß lediglich der Hämatokrit einen signifikanten Einfluß auf die Viskosität ausübt. Bei den anderen Parametern wie Hyperfibrinogenämie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie liegen keine einheitlichen Ergebnisse vor, die eine eindeutige Einordnung zulassen würden.

Unsere Versuche wurden bei relativ großer Patientenzahl (292) durchgeführt, um möglicherweise signifikante Veränderungen deutlich zu machen. Allerdings war es schwierig, immer ein entsprechendes Vergleichspaar zu bilden, da viele Versuchspersonen gleichzeitig mehrere Risikofaktoren aufwiesen.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 53,9 Jahren. Es wurden altersmäßig entsprechende Vergleichskollektive gebildet, so daß ein möglicher Alterseinfluß berücksichtigt werden konnte (Abb.3).

Die Blutviskosität unserer Patientengruppe mit obliterierender Angiopathie lag im Vergleich zu Personen ohne Gefäßveränderungen durchschnittlich 0,6 centipoise höher (Abb.1). Bei den Patienten mit obliterierender Angiopathie ließen sich einer oder mehrere der folgenden Risikofaktoren der Arteriosklerose nachweisen: Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Hypertonie oder Rauchen.

Die Bedeutung jedes einzelnen dieser Parameter für die Viskositätssteigerung wurde unter Berücksichtigung von Hämatokrit, Alter und Geschlecht untersucht.

Der Einfluß des Hämatokrits auf die Blutviskosität ließ sich auch bei unserem Patientenkollektiv nachweisen (Abb.2). Mit steigendem Hämatokrit kommt es zu einem linearen Anstieg der Viskosität. Als zusätzlicher Faktor für die Viskositätssteigerung bei entsprechenden Hämatokriten muß die Erythrozytenaggregation angesehen werden (Sludge-Phänomen, rouleaux-formation (47,48)). Dieses Phänomen wird mit steigenden Fibrinogenwerten und bei einem Hämatokrit über 56 % besonders sichtbar. Burton nimmt an, daß bei höheren Hämatokritwerten Erythrozytenaggregation auftritt (68) und es erscheint wahrscheinlich, daß das Zusammen-

wirken von Fibrinogen und Erythrozyten dann für die Aggregation relativ weniger bedeutend ist.

Eine im Durchschnitt erhöhte Viskosität wurde bei Diabetikern festgestellt (Abb.4). Ditzel berichtet über eine vermehrte Aggregation der roten Blutkörperchen in der Mikrozirkulation diabetischer Patienten (16). Einige Autoren (5,16,35) beobachteten eine hohe Plasmafibrinogenkonzentration bei ihrem Patienten-gut. Die Fibrinogenkonzentration des Plasmas lag bei 2/3 unserer Diabetiker mit Werten zwischen 350 und 410 mg % an der oberen Grenze des Normbereichs. Die erhöhte Blutviskosität des Diabetikers ist hiermit wahrscheinlich Ausdruck einer gesteigerten Erythrozytenaggregation bei relativ hohen Fibrinogenspiegeln.

Eine im Durchschnitt höhere Blutviskosität wurde auch bei unseren Patienten mit Hyperlipidämie beobachtet (Abb.6). In der Literatur gibt es keine eindeutigen Aussagen über den Einfluß der Hyperlipidämie auf die Blutviskosität. Untersuchungen von Begg und Hearn (3) geben keinen Hinweis, daß es bei postprandialer Hyperlipidämie zu einer vermehrten Aggregation der roten Blutkörperchen kommt, d.h. ein Sludge-Phänomen für den Anstieg der Blutviskosität bei Hyperlipidämikern unwahrscheinlich ist. Watson (59) bringt die bei einer Zunahme der Triglyzeride vermehrte Chylomikronenzahl mit der Viskositätsänderung in Verbindung.

Die Bedeutung von Störungen des Harnsäurestoffwechsels für die Entstehung der Arteriosklerose ist bekannt. Es liegen jedoch bisher keine Untersuchungen vor, die sich mit dem Einfluß der Hyperurikämie auf die Blutviskosität beschäftigen.

Bei unseren Versuchen war eine deutliche Zunahme der Viskosität bei Harnsäurekonzentrationen über 6,0 mg % zu beobachten (Abb.7). Um zu prüfen, ob der bei Hyperurikämie häufig auch erhöhte Hämatokrit allein für diesen Befund verantwortlich ist, oder ob die Harnsäure bei hohen Konzentrationen per se einen Einfluß auf die Blutviskosität ausüben kann, wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen Harnsäure, Hämatokrit und Viskosität untersucht.

Die einzelnen Korrelationskoeffizienten besagen folgendes:

1. Totaler Korrelationskoeffizient

Die Korrelation zwischen zwei Variablen ξ_1 und ξ_2 wird durch den Korrelationskoeffizienten ρ_{12} gemessen, der auch totaler Korrelationskoeffizient heißt.

2. Partieller Korrelationskoeffizient

Betrachtet man gleichzeitig eine Variable ξ , so kann eine Änderung von ξ_1 und ξ_2 in einem gewissen Ausmaß auch durch eine Änderung von ξ verursacht worden sein. Versucht man auf Grund des Datenmaterials ξ_2 möglichst gut durch eine lineare Funktion von ξ auszudrücken, also etwa durch

$$a_1\xi + b_1$$

so ist die Variable

$$\eta_1 = \xi_1 - (a_1\xi + b_1)$$

gleich dem Anteil von ξ_1 , der unabhängig von ξ ist. Entsprechend findet man eine Variable

$$\eta_2 = \xi_2 - (a_2\xi + b_2)$$

die gleich dem Anteil von ξ_2 ist, der nicht von ξ abhängt. Der Korrelationskoeffizient zwischen η_1 und η_2 heißt der partielle Korrelationskoeffizient. Er ist ein Maß für die

Korrelation zwischen den Resten von f_1 und f_2 , die nach Entfernung des Einflusses von f auf f_1 und f_2 übrigbleiben.

3. Multipler Korrelationskoeffizient

Er ist ein Maß für die Korrelation einer bestimmten Variablen mit den beiden anderen. Er gibt also an, wie gut sich eine bestimmte Variable durch die beiden anderen ausdrücken läßt.

Ergebnisse unserer Untersuchung:

1. Die partielle Korrelation zwischen Harnsäure und Hämatokrit ist sowohl für Harnsäure < 6 mg % als auch für Harnsäure ≥ 6 mg % ziemlich klein. Die Harnsäure ist nicht mit dem Hämatokrit korreliert, wenn man vom Einfluß der Viskosität auf die beiden Variablen absieht.
2. Die partielle Korrelation zwischen Viskosität und Harnsäure ist für Harnsäure < 6 mg % sehr klein, wird aber für Harnsäure ≥ 6 mg % merklich größer.
3. Die partielle Korrelation zwischen Viskosität und Hämatokrit ist für Harnsäure < 6 mg % ziemlich groß, wird für Harnsäure ≥ 6 mg % aber deutlich kleiner.
4. Die multiple Korrelation der Viskosität ist für Harnsäure < 6 mg % recht groß; die Viskosität ist in diesem Gebiet gut als Funktion des Hämatokrits allein darstellbar. Für Harnsäure ≥ 6 mg % sinkt die multiple Korrelation beträchtlich, da die Harnsäure nun Einfluß auf die Viskosität hat.

Diese statistischen Aussagen waren zwar nicht besonders signifikant, aber es zeigte sich doch, daß die Viskosität ab einer Harnsäurekonzentration von 6 mg % als Funktion von Hämatokrit und Harnsäure betrachtet werden muß.

Wodurch diese Erscheinung bewerkstelligt wird, bedarf der weiteren Untersuchung.

Hypertonie ist ein anerkannter Risikofaktor für die Pathogenese der obliterierenden Angiopathie. Auch hier existieren bisher nur einzelne Berichte, die sich mit der Wirkung des Blutdrucks auf die Viskosität befassen. Hess (26) stellte einen Blutdruckabfall bei Narkosen mit Halothan und Thiopental fest, der gut korreliert war mit entsprechenden Verminderungen der Blutviskosität. Umgekehrt konnten wir bei unseren Patienten mit Hypertonie eine deutlich höhere Viskosität als bei den Kontrollpersonen feststellen (Abb. 8). Die Mechanismen, die dieses Phänomen bewirken, sind noch unbekannt. Ein auffälliger Einfluß des Geschlechts auf die Blutviskosität konnte gezeigt werden (Abb. 9). Diese Beobachtung wurde bereits von Schneider, Ditzel und Rosenblatt (50, 16, 48) mitgeteilt. Um die Verteilungskurven bei unseren Untersuchungen für jedes Geschlecht einzeln aufzustellen, war die Zahl der Versuchspersonen zu gering, aber es läßt sich bei fast allen Kurven eine Zweigipfeligkeit der Verteilung nachweisen, die möglicherweise Ausdruck des Geschlechtsunterschiedes sein könnte.

Eine im Mittel höhere Blutviskosität als bei Nichtrauchern wurde bei unseren Rauchern gemessen (Abb. 10). Schneider (50) berichtete über eine Viskositätszunahme bei akut inhalierendem Rauchen. Nach unseren Untersuchungen scheint aber auch beim chronischen Raucher eine höhere Viskosität vorzuliegen. Über die Beeinflussung der Blutviskosität durch eine gesteigerte Thrombozytenaggregation, die ihren Ausdruck in einem pathologischen Plättchenagglutinationstest (PAT) findet,

können keine Literaturstellen angegeben werden. Aus unseren Versuchsergebnissen lassen sich keine eindeutigen Schlüsse ziehen (Abb. 11), ob sich durch den PAT eine Wirkung der vermehrten Thrombozytenaggregation bzw. Agglutination auf die Viskosität nachweisen läßt oder nicht.

Im übrigen zeigten sich als Nebebefund die von Breddin (6) in Zusammenhang mit dem PAT gefundenen Ergebnisse bestätigt. Er fand unter anderem gesteigerte Plättchenaggregation beim größten Teil seiner Patienten mit obliterierender Angiopathie und mit zunehmendem Alter. Unser PAT wies eine starke Zunahme der pathologischen Stufen IV und V mit zunehmendem Alter der Versuchspersonen, bei Patienten mit obliterierender Angiopathie und bei Rauchern auf. Außerdem bestätigte sich, daß beim größten Teil der Patienten mit abnormen PAT durch die Gabe von Aspirin (Colfarit) der PAT normalisiert werden kann.

V Zusammenfassung

In der vorgelegten Arbeit wurde der Einfluß von verschiedenen Risikofaktoren der obliterierenden Angiopathie auf die Blutviskosität untersucht.

Die Viskosität wurde mittels eines Wells-Brookfield-Mikroviskosimeters von insgesamt 292 Personen beiderlei Geschlechts, davon 166 Patienten mit obliterierender Angiopathie, bestimmt.

Es ergaben sich dabei folgende Ergebnisse:

Die Blutviskosität von Patienten mit obliterierenden Gefäßveränderungen ist höher als die von Gesunden.

Der wichtigste Faktor für Viskositätsverminderungen bzw. -erhöhungen des Blutes ist der Hämatokrit, wobei zwischen Zunahme des Hämatokrits und der Viskosität eine lineare Beziehung besteht.

Ein Trend in Richtung Viskositätssteigerung zeichnet sich aber auch unabhängig vom Hämatokrit ab bei Patienten mit Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie und bei Hyperlipidämie.

Durch eine statistische Analyse des Untersuchungsmaterials erscheint gesichert, daß trotz hoher Hämatokritwerte bei Patienten mit Hyperurikämie eine Harnsäurekonzentration von mehr als 6.0 mg % per se eine Viskositätserhöhung bewirken kann.

Eine Zunahme der Blutviskosität wird ebenfalls beobachtet bei Hypertonikern und chronischen Rauchern.

Bei allen Messungen zeigen sich deutliche Geschlechtsunterschiede, wobei die Viskosität bei Frauen geringer ist.

Keinen Rückschluß auf eine besondere Beeinflussung der Blutviskosität durch eine gesteigerte Aggregation bzw. Agglutination der Blutplättchen läßt die Betrachtung des PAT zu. Dabei ergibt sich als Nebenbefund eine Zunahme der pathologischen Stufen IV und V bei Patienten mit obliterierender Angiopathie, bei Rauchern und mit zunehmendem Alter.

IV Literaturangaben

- 1 Bayliss, E. : Rheology of blood; in Hb of physiology, sect 2, vol. 1 chap. 8
Amer Physiol Soc. Washington 1962
- 2 Begg, T.B. and Hearn, J.B. : Components in blood viscosity. The relative contribution of hematocrit, plasma fibrinogen and other proteins.
Clin Sci 31:87-93 (1966)
- 3 Begg, T.B. and Hearn, J.B. : Lack of Effect of Fatty Meals on Blood Viscosity.
Clin Sci 32:551-7 (1967)
- 4 Bollinger, A. und Lüthy, E. : On the rheological significance of whole blood viscosity.
Zbl Phlebol 6:4-11 (1967)
- 5 Bollinger, A., Berchtold, P. und Berger, W. : Untersuchungen der Blutviskosität bei Diabetikern.
Praxis 58:1104-7 (1969)
- 6 Breddin, K. : Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
Schattauer, Stuttgart (1968)
- 7 Burch, G.E. and De Pasquale, N.P. : Hematocrit, blood viscosity and myocardial infarction.
Amer J Med 32:161 (1962)
- 8 Charm, S., Mc Comis, C., Tejada, C. and Kurland, G. : Effect of a fatty meal on whole-blood and plasma viscosity.
J appl physiol 18:1217 (1965)
- 9 Chien, S., Usami, S., Taylor, H.M., Lundberg, J.L. and Gregersen, M.J. : Effects of hematocrit and plasma-proteins on human blood rheology at lower shear rates.
J appl physiol 21,81 (1966)
- 10 Dintenfass, L. : Viscosity and Clotting of Blood in Venous Thrombosis and Coronary Occlusions.
Circ Res 14:1 (1964)
- 11 Dintenfass, L. : Viscosity of the Packed Red and White Blood Cells. 23. Intern Congr Physiol, Laboratory No 177 (1965) Exp Molec Path 4:597 (1965)
- 12 Dintenfass, L., Julian, D. und Miller, G. : Viscosity of Blood in Normal Subjects and in Patients Suffering From Coronary Occlusions and Arterial Thrombosis.
Amer Heart J 7:587 (1966)
- 13 Dintenfass, L., Julian, D.G. und Miller, G. : Viscosity of blood in healthy young women. Effect of menstrual cycle.
Lancet 1:234-5 (1966)
- 14 Dintenfass, L. : A preliminary outline of the blood high viscosity syndromes.
Arch intern Med 118:427-435 (1966)
- 15 Dintenfass, L. : Fluidity (internal viscosity) of the erythrocytes and its role in physiology and pathology of blood.
Haematologia 2,12 (1968)

- 16 Ditzel, J. : Whole blood viscosity and related components in diabetes mellitus.
Danish Med Bull 15:49-53 (1968)
- 17 Eisenberg, S. : Changes in blood viscosity, hematocrit-value and fibrinogen concentration in subjects with congestive heart failure.
Circulation 30:686-93 (1964)
- 18 Eisenberg, S. : Blood viscosity and fibrinogen concentration following cerebral infarction.
Circulation 33:Suppl 2,10-14 (1966)
- 19 Fahey, J.L., Barth, W.F. and Solomon, A. : Serum hyperviscosity syndrome.
JAMA 192:464 (1965)
- 20 Fahraeus, R. and Lindquist, T. : The viscosity of the blood in narrow capillary tubes.
Amer J Physiol 96:562-568 (1931)
- 21 Fahraeus, R. : Zellgehalt und Strömungswiderstand in verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems.
Dtsch med Wschr 86:2266 (1961)
- 22 Fewings, J.D., Rand, M.J., Scroop, G.C. and Whelan, R.F. : The action of nicotine on the blood vessels of the hand and the forearm in man.
Brit J Pharmac 26:567 (1966)
- 23 Gelin, L.E., Kerstell, J. and Svanborg, A. : The Effect of Dietary Fat on Whole-Blood and Plasma Viscosity in Normal and Hypercholesteremic Subjects.
Acta Med Scand 181:41-5 (1967)
- 24 Guyton, A.C. and Richardson, T.Q. : Effect of Hematocrit on Venous Return.
Circ Res 9:157 (1961)
- 25 Hess, H. und Frost, H. : Rauchen und arterielle Verschlusskrankheiten.
Fortschr Med 86:841 (1968)
- 26 Hess, H. : Neue Überlegungen zur Pathophysiologie obliterierender Angiopathien.
Fortschr Med 20/21:833-838 (1970)
- 27 Hess, H. : Neue Vorstellungen zur Physiopathologie der Angiopathien.
Herz/Kreislauf 5 (1971)
- 28 Hess, W. : Reibungswiderstand des Blutes und Poiseuillesches Gesetz.
Z klin Med 71:421-427 (1910)
- 29 Hess, W. : Gehorcht das Blut dem allgemeinen Strömungsgesetz der Flüssigkeiten?
Arch ges Physiol 162:187-224 (1915)
- 30 Kellogg, F. and Goodman, J.R. : Viscosity of Blood in Myocardial Infarction.
Circ Res 8:972 (1960)
- 31 Lasch, H.G. : 7. Internat. Kongr. Inn. Med. München 1962
Stuttgart, 1963, S. 447. Zitat nach Róka.

- 32 Meyer, G.A. : Blood viscosity in healthy subjects and patients with coronary heart disease.
Canad Med Ass J 91:951 (1964)
- 33 Merrill, E.W., Gilliland, R.R., Margetts, W.G. and Hatan, F.T. : Rheology of blood and hyperlipemia.
J Appl Physiol 19:493 (1964)
- 34 Merrill, E.W., Margetts, W.G., Cokelet, G.R., Britten, A., Salzman, E.W., Pennell, R.B. and Melin, M. : Influence of plasma proteins on the rheological behaviour of human blood.
Proc. 4th Int. Congr. Rheology, Part 4 (Ed. by A.L. Copley), pp 601-611. Interscience, New York (1965)
- 35 Moser, K.M. und Hajjar, G.C. : Age and disease related alteration in fibrinogen euglobulin (fibrinolytic) behaviour.
Amer J Med Sci 251 536 (1966)
- 36 Müller, A. : Abhandlungen zur Mechanik der Flüssigkeiten mit besonderer Berücksichtigung der Hämodynamik. Strömen in Röhren. Fasc. I : Die Newtonsche Strömung.
(Paulus-Druckerei Fribourg 1936)
- 37 Müller, A. : Über das Druckgefälle in Blutgefäßen, insbesondere in den Kapillaren.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 6:181-195 (1948)
- 38 Neuhaus, T. : Untersuchungen über Plättchenfunktion und Blutviskosität bei M. Raynaud und Sklerodermie.
Inaugural-Dissertation, München 1970
- 39 Poiseuille, J.L.M. : Recherches expérimentales sur le mouvement des liquides de nature différente dans les tubes de très petit diamètre.
Ann Chim Phys serie 3, T21:76-110 (1847)
- 40 Pories, W.J., Harris, P.D., Hinshaw, J.R., Davis, T.P. and Schwartz, E.G. : Blood sludging: An experimental critique of its occurrence and its supposed effects.
Ann Surg 155:33 (1962)
- 41 Pringle, R., Walder, D.N. and Weaver, J.P.A. : Blood viscosity and Raynaud's disease.
Lancet 1:1086 (1965)
- 42 Putnam, T.C., Kevy, S.V. and Replogle, R.L. : Factors affecting the viscosity of blood.
Surg Forum 17:126 (1965)
- 43 Putnam, T.C., Kevy, S.V. and Replogle, R.L. : Factors influencing the viscosity of blood.
Surg Gynec Obstet 124:547-52 (1967)
- 44 Replogle, R.L., Kundler, H. and Gross, R.E. : Studies on the hemodynamic importance of blood viscosity.
J Thorac Cardiovasc Surg 50:658 (1965)
- 45 Replogle, R.L., Meiselman, H.J. and Merrill, E.W. : Medical Aspects of Blood Rheology Studies
Surg Forum 17:148-160 (1967)
- 46 Richardson, T.G. and Grifflon, A.C. : Effect of Polycythemia and Anemia on Cardiac Output and other Circulatory Factors.
Amer J Physiol 197:1157 (1959)
- 47 Rösch, L. : Physiologische Wechselwirkung zwischen Gefäßinhalt und Gefäßwand.
Stsch.med.J. 18, 349 (1967)

- 48 Rosenblatt,G.,Stokes,J.and Basset,D.R. : Whole blood viscosity,hematocrit and serum lipid levels in normal subjects and patients with coronary heart disease.
J Lab Clin Med 55:202-11 (1965)
- 49 Schenk,W.G.,Delin N.A.,Domanig,E.,Hahnloser,P.and Hoyt,R.K. : Blood viscosity as a determinant of regional blood flow.
Arch Surg 89,783 (1964)
- 50 Schneider,G. : Über die Beeinflussung der Viskosität des Blutes durch das Rauchen.
Inaugural-Dissertation,München 1969
- 51 Scott-Blair,G W. : A survey of general and applied rheology.
Pitman,London 1949
- 52 Shinagawa,T. : Studies on atherosclerosis,mainly about its relationship with serum viscosity.
Jap Circ J 28,324 (1964)
- 53 Skovborg,F.,Nielsen,A.A.V.,Schlichtkrull,J.und Ditzel,J. : Blood viscosity in diabetic patients.
Lancet 1:129-31 (1966)
- 54 Skovborg,F.,Nielsen,A.A.V.,Schlichtkrull,J.und Ditzel,J. : Blood viscosity in diabetic patients.
Proc IV European Conference on Microcirculation,Cambridge 1966;Karger,New York/Basel 1967 p 508
- 55 Swank,R.L. : Effect of High Fat Feedings on Viscosity of Blood.
Science 120:427 (1954)
- 56 Swank,R.L. : Effects of fat on blood viscosity in dogs.
Circ Res 4:579 (1956)
- 57 Swank,R.L. : Blood viscosity in cerebrovascular disease.
Neurology 9,553 (1959)
- 58 Tibblin,G.,Bergentz,S.E.,Dejure,J.and Wilhelmsen,L. : Hematocrit,plasma proteins,plasma volume and viscosity in early hypertensive disease.
Amer Heart J 72:165 (1966)
- 59 Watson,W.C. : Lipaemia,heparin and blood viscosity.
Lancet 2:366-368 (1957)
- 60 Weaver,J.P.,Evans,A.and Walder,D.N. : The effect of increased fibrinogencontent on the viscosity of blood.
Clin Sci 36:1-10 (1969)
- 61 Wells,R.E.,Denton,R.and Merrill,E.W. : Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscometer.
J Lab Clin Med 57,646 (1961)
- 62 Wells,R.E. : The variability of blood viscosity.
Amer J Med 31:505 (1961)
- 63 Wells,R.E.and Merrill,E.W. : Influence of flow properties of blood on viscosity-hematocrit relationships.
J Clin Invest 41:1591 (1962)
- 64 Wells,R.E.Jr. : Influence of Fibrinogen on Flow Properties of Erythrocyte Suspensions.
Amer J Physiol 207:1035 (1964)
- 65 Wells,R.E. : Rheology of blood in the microcirculation.
New Engl J Med 270,832 (1964)

- 66 Wells, R.E. Jr. : "Rheology of Blood in Low Flow Stasis", in Mills, L.J. and Mayer, J.: Shock and Hypotension: Pathogenesis and Treatment. London: Grune and Stratton, Inc. 1965 p.80
- 67 Zingg, W., Sulev, J.C., Morgan, C.D. and Ehrlich, R.M. : Blood viscosity in diabetic children. Diabetologia 7, 461-462 (1971)
- 68 Burton, A.C. : Physiology and Biophysics of the Circulation. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1965, p.52

Abb. 1

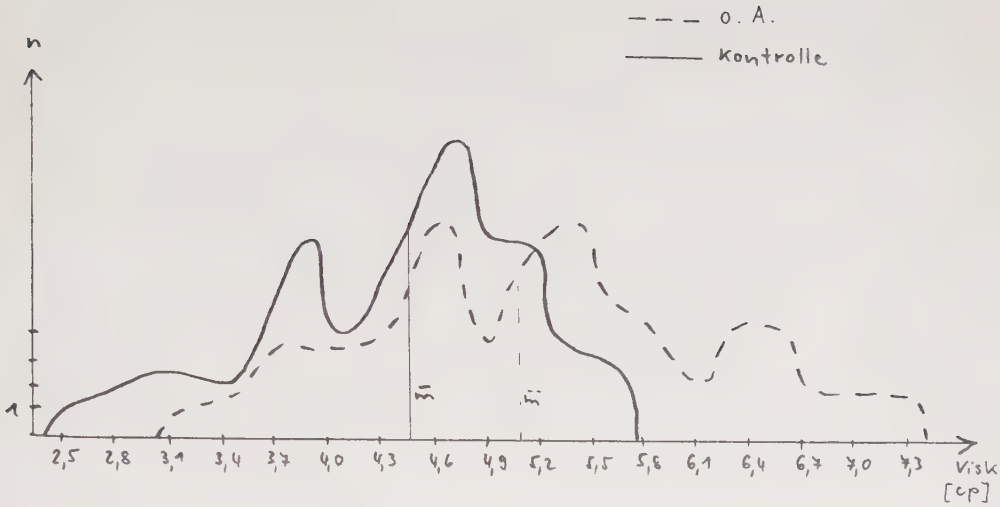


Abb. 2

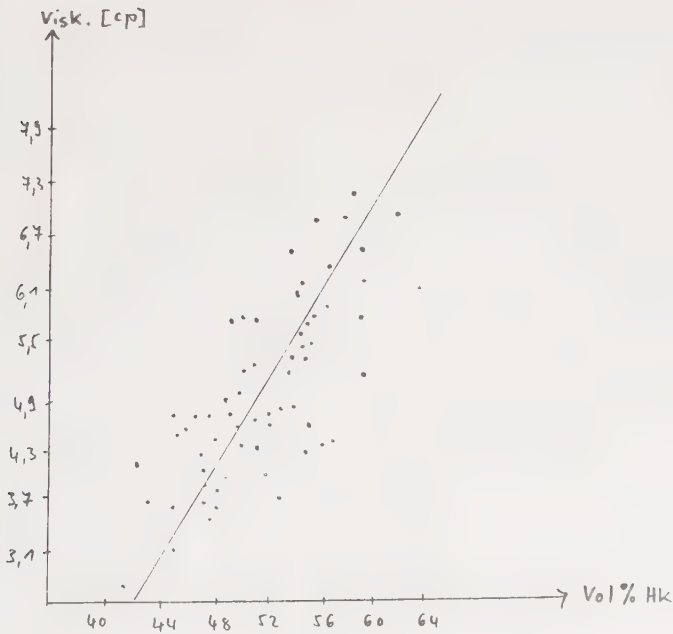


Abb. 3

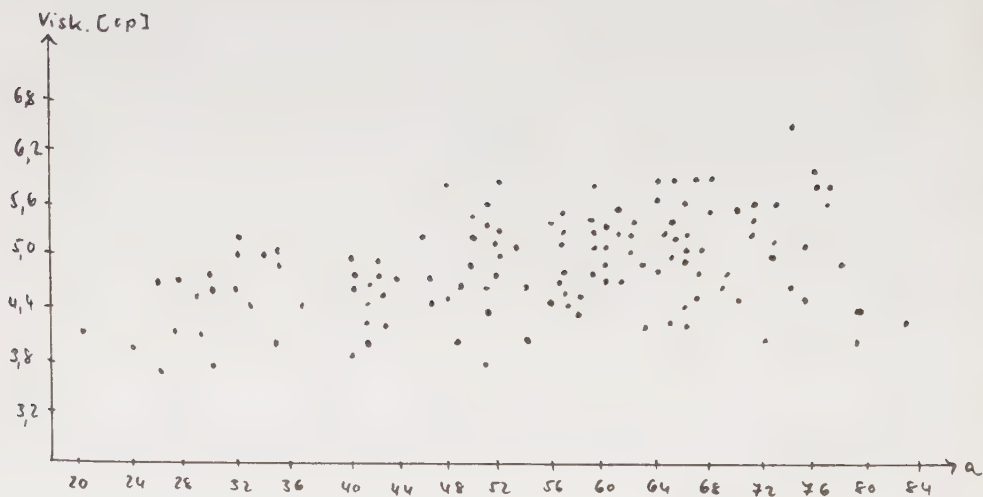


Abb. 4

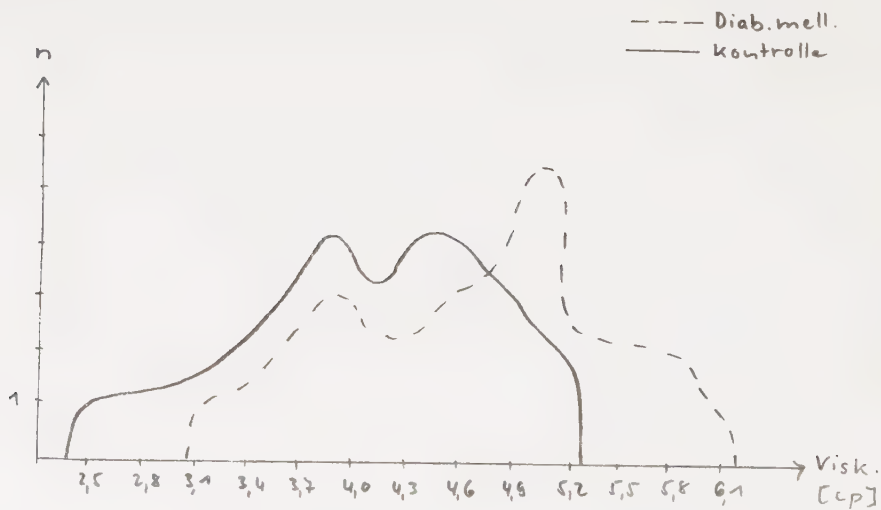


Abb. 5

--- Fibrinogen
 $\geq 400 \text{ mg\%}$
 — Kontrolle

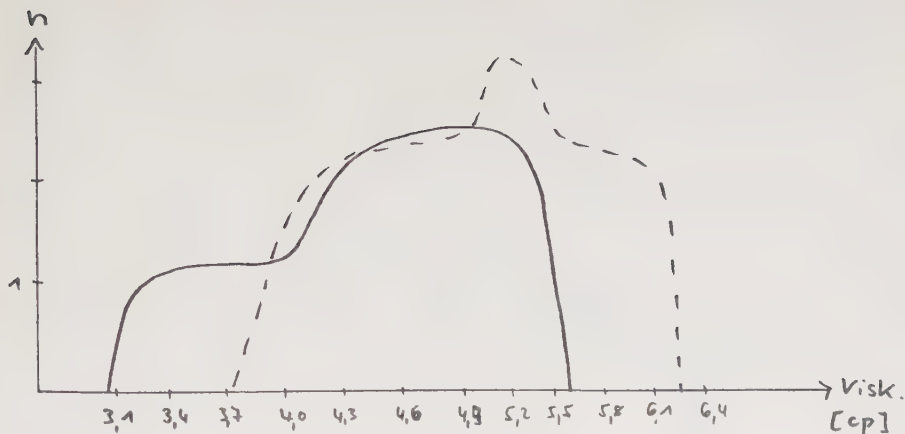


Abb. 6

--- Hyperlipidämie
 — Kontrolle

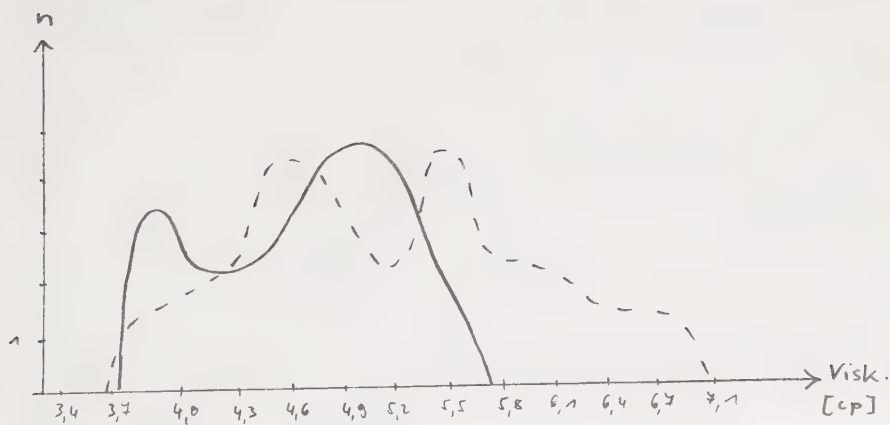


Abb. 7

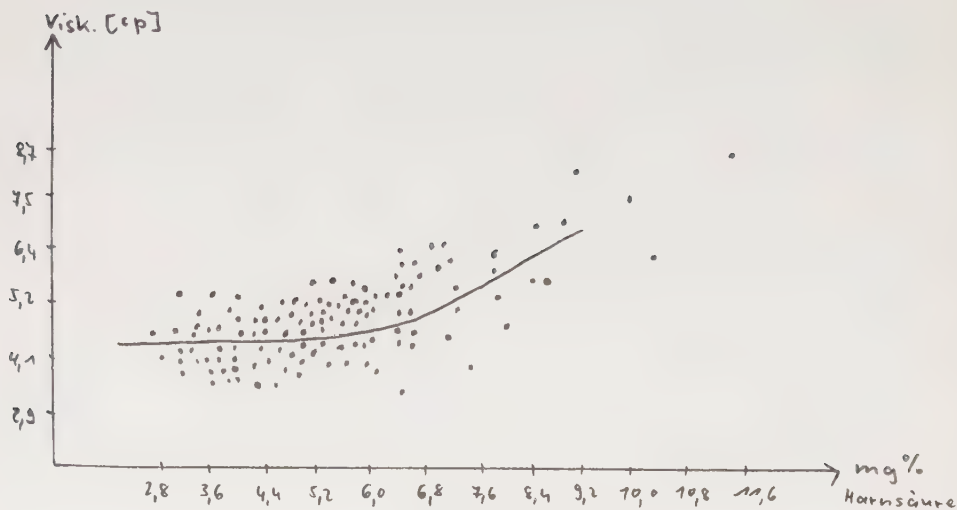


Abb. 8

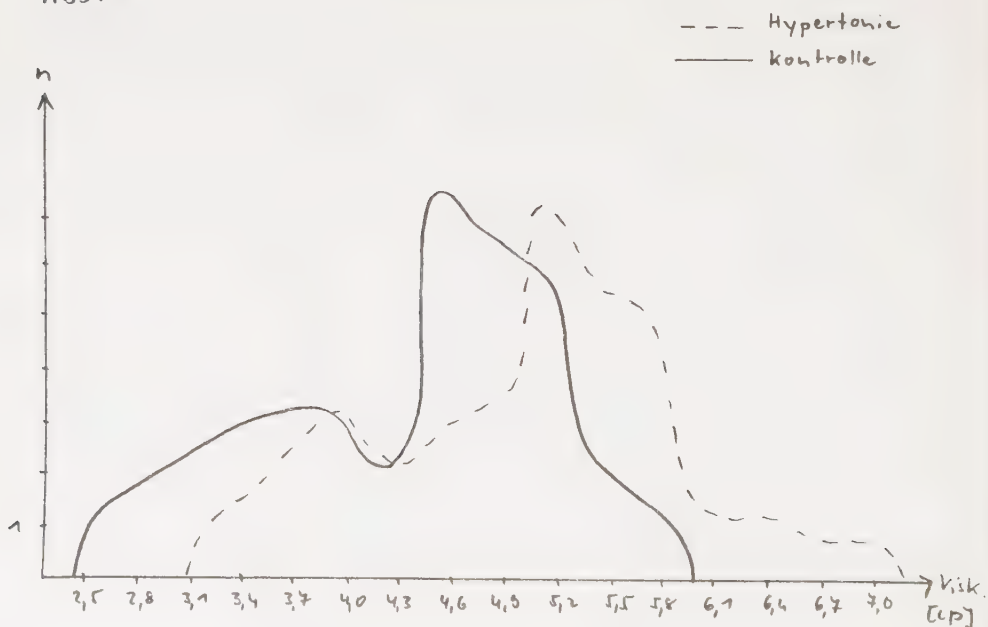


Abb. 9

-27-

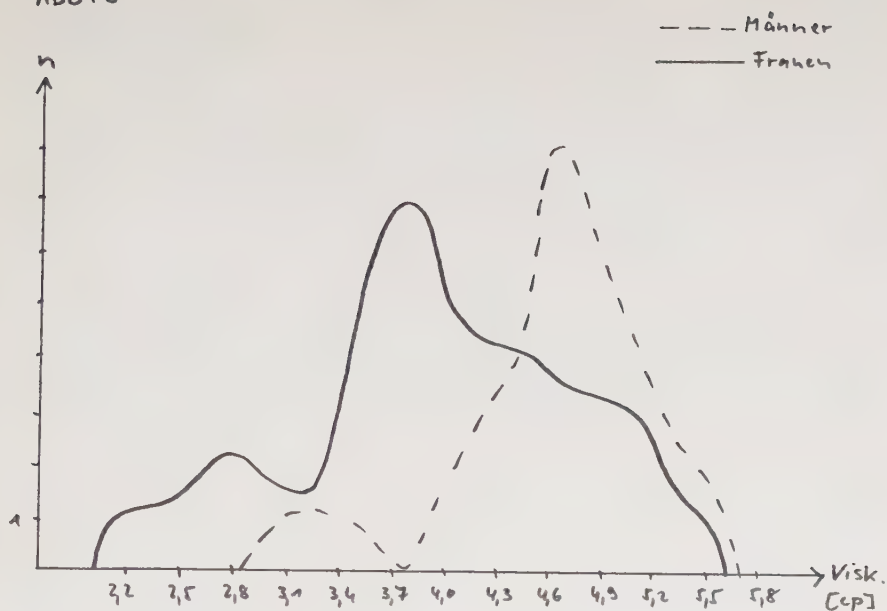
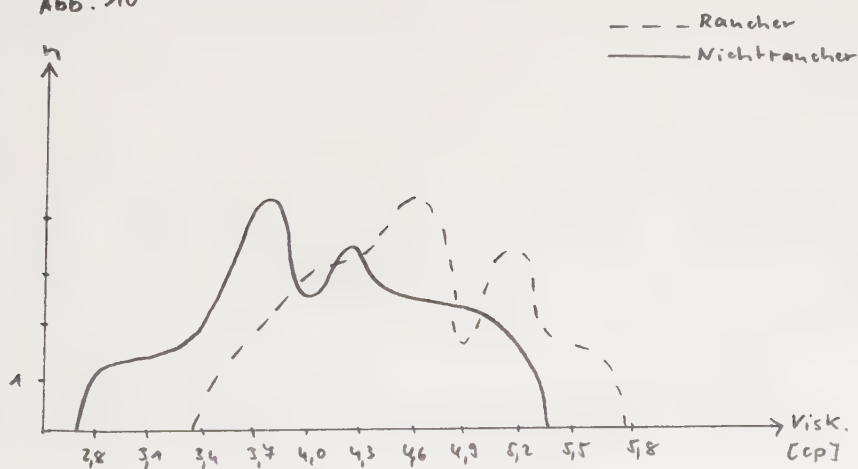
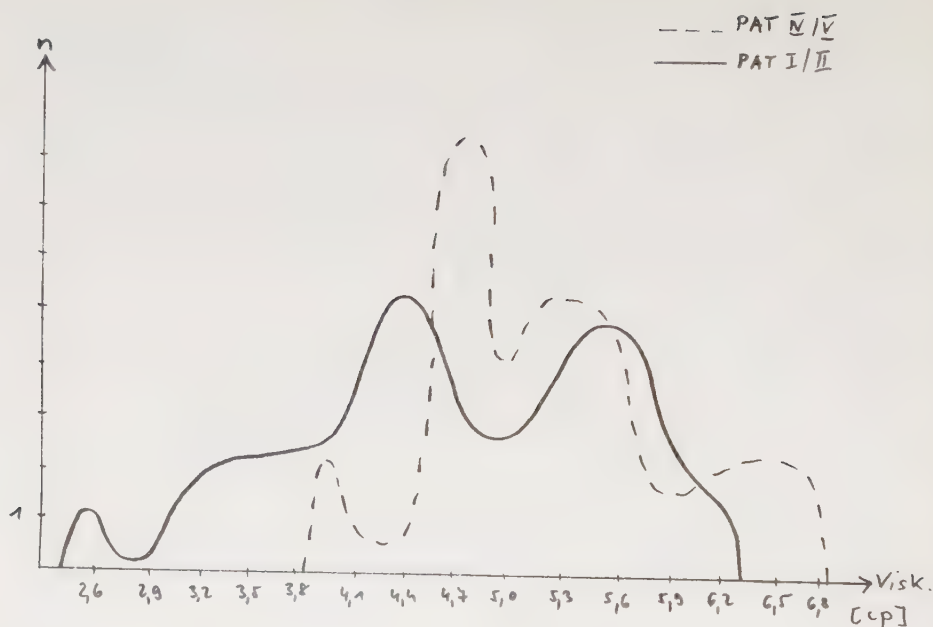


Abb. 10





Tab. 1

	Kontrolle					o. A.	
n	20	29	38	76	64	136	30
Alter	20-39	40-59	60-80	Nicht- raucher	Rau- cher	ohne Colf.	mit Colforit
PAT I/II	55%	38%	23,7%	38,1%	26,6%	44,3%	56,6%
PAT III	30%	34,5%	35,4%	38,1%	28,1%	17,8%	23,4%
PAT $\overline{\text{IV}}/\overline{\text{V}}$	15%	24,5%	36,9%	23,8%	45,3%	37,5%	20%

Herrn Prof.Dr.med.W.Seitz und seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr.med.N.Zöllner, dem Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität München, danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Besonders herzlich sei an dieser Stelle Herrn Prof.Dr.med. H.Hess, dem Leiter der angiologischen Abteilung, für seine stets freundliche und hilfsbereite Förderung und Unterstützung dieser Arbeit gedankt.

Herrn Dr.Klaus Ringhofer bin ich für die statistische Auswertung des Datenmaterials zu Dank verpflichtet.

Nicht zuletzt möchte ich Frau Wimmer und Frl.Queissner, den Assistentinnen des Labors, für wertvolle Anregungen und Hinweise meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 25.März 1948 wurde ich,Renate Margarete Schmuderer,als Tochter des Maschineningenieurs Franz Schmuderer und seiner Frau Margarete in Regensburg geboren.

Vom September 1954 bis Juli 1955 besuchte ich die Volksschule in Eggenfelden,dann bis Juli 1959 die Volksschule in Höhenkirchen bei München.

Im September 1959 trat ich in das mathematisch-naturwissenschaftliche St.Anna-Gymnasium in München ein,an dem ich im Juni 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich an der Universität München das Studium der Medizin und bestand an der gleichen Universität die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung und am 20.Juni 1974 das Medizinische Staatsexamen.

